

Пролонгированные схемы назначения комбинированных гормональных контрацептивов

В.В.Коренная^{✉1}, К.Н.Кайибханова¹, Е.А.Любимова², В.В.Агишева²

¹ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава России. 123995, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1;

²Швейцарская университетская клиника. 109240, Россия, Москва, ул. Николаямская, д. 19, стр. 1

Статья содержит обзор данных по безопасности и приемлемости назначения комбинированных оральных контрацептивов в пролонгированном режиме.

Ключевые слова: комбинированные оральные контрацептивы, пролонгированный режим приема, диеногест.

✉ drkorenmay@mail.ru

Для цитирования: Коренная В.В., Кайибханова К.Н., Любимова Е.А., Агишева В.В. Пролонгированные схемы назначения комбинированных гормональных контрацептивов. Гинекология. 2015; 17 (3): 23–25.

Prolonged schemes of combined hormonal contraceptives assignment

V.V.Korenmayya^{✉1}, K.N.Kayibkhanova¹, E.A.Liubimova², V.V.Agisheva²

¹Russian Medical Academy for Postgraduate Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. 123995, Russian Federation, Moscow, ul. Barrikadnaia, d. 2/1;

²Swiss University Clinic. 109240, Russian Federation, Moscow, ul. Nikoloiamskaia, d. 19, str. 1

This article is a review of continuous use of oral contraception.

Key words: combined oral contraception, continuous, prolonged use, dienogest.

✉ drkorenmay@mail.ru

For citation: Korenmayya V.V., Kayibkhanova K.N., Liubimova E.A., Agisheva V.V. Prolonged schemes of combined hormonal contraceptives assignment. Gynecology. 2015; 17 (3): 23–25.

Комбинированные оральные контрацептивы (КОК), разработанные более полувека назад, являются высокоэффективным, обратимым методом контрацепции. С момента появления первых комбинаций эстрогенов и гестагенов они подверглись значительному усовершенствованию, направленному на изменение количественного и качественного состава, что позволяет сегодня применять их не только как надежный и безопасный метод контрацепции, но и для профилактики или лечения некоторых гинекологических и экстрагенитальных заболеваний.

Входящие в состав КОК гестагены обуславливают не только противозачаточное действие, но и разнообразные неконтрацептивные лечебные эффекты препаратов. Роль эстрогенов заключается в усилении действия прогестинов за счет увеличения экспрессии рецепторов прогестерона, обеспечении контроля МЦ, замещении эндогенного эстрадиола, поскольку синтез последнего во время приема КОК минимален.

Лечебные свойства КОК частично обусловлены теми же механизмами, которые обеспечивают противозачаточный эффект: антигонадотропным влиянием, торможением фолликулогенеза и стероидогенеза в гонадах, подавлением митотической активности в эндометрии и миометрии, влиянием на процессы межклеточного и внутриклеточного сигналинга, а также частично зависят от свойств гестагенов и их способности связываться с различными рецепторами (см. таблицу).

За последние годы были созданы более совершенные КОК, однако режим их применения остался прежним. С целью имитации нормального МЦ они назначаются по схеме 21/7 или 24/4. Необходимость «имитировать» обычный МЦ во многом объясняется субъективной потребностью пациенток сохранить ежемесячные менструации. Однако при применении гормональных контрацептивов знак равенства между терминами «регулярные менструации» и «нормальные менструации» отсутствует, так как кровотечение отмены на фоне приема КОК возникает не как следствие последовательных гормональных и физиологических изменений в репродуктивной системе, а как резуль-

тат резкого падения концентрации половых гормонов в крови после отмены препарата [1].

Продолжительность приема

В конце XX – начале XXI в., помня о том, что количество МЦ у современных женщин в 3–4 раза превышает таковые у женщин прошлого, некоторые исследователи предположили, что ежемесячные менструации вовсе не являются обязательными. Наоборот, они могут представлять риск для здоровья женщин, страдающих анемией, астмой, эпилепсией, артритом, дисменореей, эндометриозом, миомой матки и предменструальным синдромом [2]. Опираясь на это, ученые предложили использовать КОК в пролонгированном режиме, т.е. увеличить продолжительность приема препарата.

Существуют так называемые короткие и длинные схемы пролонгированного приема КОК [3]. Первые позволяют отложить менструацию на 1–4 нед. По медицинским показаниям краткосрочное изменение гормонального профиля проводится при планировании оперативных вмешательств. К социальным показаниям относят желание женщины спланировать отпуск, занятия спортом или интимные отношения. К прочим причинам выбора пролонгированных схем относятся особенности профессиональной деятельности (необходимость длительных спортивных тренировок, работа в сфере шоу-бизнеса и пр.). У женщин, не использующих КОК, отложенного наступления менструации добиваются назначением гестагенов или комбинированных препаратов в лютеиновую фазу МЦ или ингибиторов овуляции – в фолликулярную фазу. У женщин, принимающих КОК, отсрочка менструальноподобной реакции достигается путем назначения препаратов в пролонгированном режиме, когда прием таблеток из следующей упаковки начинается сразу же после окончания предыдущей.

Длительные схемы приема КОК разработаны для предотвращения наступления менструации на срок от 7 нед до нескольких месяцев, что уменьшает общую частоту менструальных кровотечений в год. Медицинские показания для применения длинных схем включают в себя разные

Механизм действия прогестагенов (по Neumann и Duesterberg, 1998)								
Биологические эффекты	Прогестерон	Дидрогестерон	Норэтистерон	Левоноргестрел	Гестоден	Диенгест	Ципротерон ацетат	Медрокси-прогестерон ацетат
Эндометриальный	+	+	+	+	+	+	+	+
Антигонадотропный	+	-	+	+	+	+	+	+
Антиэстрогенный	+	+	+	+	+	-	+	+
Эстрогенный	-	-	+	-	-	-	-	-
Феминизация	-	-	-	-	-	+	+	±
Антиандрогенный	±	±	-	-	-	+	+	-
Анаболический	-	-	+	+	+	-	-	±
Вирилизация	-	-	+	+	+	-	-	+
Глюкокортикоидный	+	-	-	-	+	-	+	+
Антиминералокортикоидный	+	±	-	-	+	-	-	-

предменструальные и менструальные нарушения, эндометриоз, железодефицитные анемии. Полагают, что снижение частоты кровотечений дает определенные преимущества при психических и неврологических заболеваниях [1].

Из истории

История исследования длительных схем дозирования началась в 1950-х годах, когда стало известно, что комбинация высоких доз эстрогенов и гестагенов вызывает аменорею и изменения эндометрия, имитирующие ранние стадии беременности. Используемые на тот момент дозировки были чрезмерно высокими. Так, Kistner в 1958 г. пришел к выводу, что назначение 0,6 мг этинилэстрадиола (ЭЭ) и 40 мг норэтинодрела в сутки приводит к значимому уменьшению симптомов эндометриоза.

В 1960-х годах начались работы по созданию депонированной формы медроксипрогестерона ацетата. В 1993 г. данная схема была представлена широкой общественности [4, 5]. Следующим этапом в разработке длительных схем стала появившаяся в 1977 г. комбинация 0,25 мг линэстрола и 0,005 мг ЭЭ для приема в режиме 84/6 [6]. Из 202 женщин, включенных в исследование, 107 (53%) завершили его, и только 10% прекратили лечение из-за прорывных кровотечений или мажущих кровянистых выделений, остальные пациентки выбыли из исследования из-за нежелательных явлений, характерных для КОК в целом. По наименованию университета, где данная схема была впервые опробована, она была названа Эдинбургской [3].

Исследование эффективности

В последующие годы проводились исследования пролонгированных схем приема КОК, содержащих 30 мкг ЭЭ + левоноргестрел в дозах 50–150 мкг [3, 7] в режиме 42/7. В 2003 г. в США также было одобрено применение левоноргестрелсодержащей схемы 84/7. Исследователи оценивали динамику изменения частоты прорывных или мажущих кровянистых выделений на фоне пролонгированного и классического режимов. У женщин, принимавших КОК пролонгированно, по мере проведения исследования было отмечено достоверное снижение частоты кровотечений по сравнению с женщинами из группы принимавших препарат в классическом режиме ($p=0,005$). По данным M.Kwiesien [8], при приеме КОК в пролонгированном режиме на протяжении 6 мес по сравнению со стандартным режимом отмечаются вздутие живота ($p=0,04$) и дисменорея ($p<0,01$). Приемлемость пролонгированных схем была также доказана в работах W. de Voogd и B.Strassman [9, 10].

Отмечено, что почти все встречаемые при применении КОК побочные эффекты в большинстве случаев проявляются во время 7-дневного перерыва [11]. Для таких пациенток пролонгированный режим может стать адекватной альтернативой классической схемы. В результате проведенного в 2002 г. исследования с участием 318 женщин было показано, что при увеличении длительности приема КОК и укорочении перерывов тяжесть и частота симптомов отмены, в том числе дисменореи, головной боли, отечности и болезненности молочных желез, снижаются примерно в 4 раза.

Длительные схемы помимо прочего упрощают прием КОК, так как уменьшение количества перерывов снижает

риск пропуска таблеток и в конечном итоге повышает контрацептивную эффективность метода [12, 13].

Прием КОК сопряжен с развитием ряда онкопротективных и лечебных эффектов. Например, после 5 лет и более приема КОК риск развития новообразований яичников снижается вдвое. При применении КОК после года приема риск развития рака эндометрия уменьшается на 20% и достигает 50% к 4 годам использования. Имеются указания, что протективный эффект в отношении рака эндометрия сохраняется до 15 лет после окончания терапии.

КОК обладают терапевтическим действием при гиперандрогении и связанных с ней дерматопатиях у женщин (гирсутизм, акне, алопеция, себорея). Назначение КОК, содержащих прогестин с антиандрогенными свойствами, у таких пациенток не только снижает выработку яичниковых андрогенов, но и повышает лечебный потенциал препаратов на тканевом уровне.

Доказан положительный эффект КОК на минеральный обмен. Длительное применение КОК способствует увеличению плотности костной ткани, что снижает риск возникновения остеопороза в постменопаузе [14].

По данным разных авторов, неконтрацептивные эффекты КОК проявляются и при пролонгированном режиме их применения, а в ряде случаев даже превосходят стандартные схемы. Торможение секреции гонадотропных гормонов гипофиза обеспечивает на время использования КОК покой репродуктивной системы, аналогичный состоянию на фоне беременности и лактации, когда прекращаются циклические колебания половых гормонов. Стандартные схемы приема таблеток допускают колебания уровня эндогенных эстрогенов на время перерыва в приеме таблеток до уровня ранней фолликулярной фазы [15]. Основанием для рекомендации терапевтических пролонгированных схем КОК является необходимость создания постоянного гормонального фона при наличии патологических состояний, зависимых от колебаний уровня половых гормонов.

Эндометриоз

Одним из главных лечебных показаний к использованию пролонгированных режимов считается эндометриоз – хроническое заболевание, характеризующееся доброкачественным разрастанием ткани, по морфофункциональным свойствам идентичной ткани эндометрия. С учетом того, что распространенность эндометриоза в популяции женщин репродуктивного возраста достигает 10% и может достигать 25% среди женщин с бесплодием и 80% у пациенток с хронической тазовой болью [16], число пациенток, нуждающихся в надежном подавлении активности гормональной стимуляции, велико. Очевидная зависимость течения эндометриоза от гормональных колебаний в течение МЦ, во время беременности и в постменопаузе делает подавление эстрогенной стимуляции основным принципом медикаментозной терапии данного заболевания. С этой целью применяются такие варианты гормональной терапии, как прогестины, антигонадотропины, агонисты гонадолиберина. Являясь эффективными методами терапии эндометриоза, все перечисленные варианты лечения обладают побочными эффектами, снижающими переносимость и при-

верженность терапии. Соответственно, в ряде случаев считается рациональным прибегать к лечению, обладающему сопоставимой эффективностью, хорошей переносимостью и доступностью. К группе таких препаратов относятся КОК [17].

Лечебная эффективность КОК при эндометриозе определяется гестагенным компонентом. Прогестины в составе КОК снижают клеточную пролиферацию и индуцируют апоптоз в эндометриальных гетеротопиях [18]. ЭЭ обеспечивает стабильность эндометрия и вместе с тем потенцирует действие прогестина. В результате приема монофазных низкодозированных КОК формируется лишенный пролиферативной активности, или атрофический эндометрий [19]. Использование КОК купирует такие симптомы эндометриоза, как дисменорея. В ее развитии основную роль играет локальное увеличение концентрации простагландинов $F_2\alpha$ и E_2 , тромбосана A_2 и вазопрессина. КОК снижают эстрогенное влияние на эндометрий и уменьшают высвобождение перечисленных соединений. Прием КОК снижает частоту дисфункциональных маточных кровотечений и частоту возникновения железодефицитной анемии (до 50% при приеме в течение года). Это обусловлено уменьшением объема менструальноподобных кровотечений.

Особый интерес к КОК в лечении эндометриоза связан с появлением в 1993 г. прогестина – диеногеста, который сочетает в себе свойства представителей семейства 19-норгестостерона и дериватов прогестерона, обладает прогестагенным и антиандрогенным действием. Особенностью диеногеста является его метаболическая нейтральность, что крайне важно при планировании длительного лечения. Клинически значимой оказалась способность препарата оказывать выраженный периферический антипролиферативный эффект, несущий в себе нечто большее, чем прогестероноподобное действие. Диеногест обладает дополнительной способностью нормализации внутриклеточных сигнальных систем и подавления ангиогенеза, доказанной в эксперименте. Реализуя свое воздействие через экспрессию генов, образование специфических белков, цитокинов и факторов роста, диеногест приводит к усилению процессов апоптоза одновременно со снижением пролиферативной активности клеток эндометриальных гетеротопий.

В практике лечения эндометриоза оральные контрацептивы следует рекомендовать для ежедневного приема, без пауз и кровотечений отмены в связи с тем, что при стандартном приеме КОК более чем у 1/2 женщин обнаруживаются пролиферативные или секреторные превращения эндометрия [20].

В ряде проспективных исследований женщины с эндометриозом и постоянной дисменореей (сохранившейся при циклическом приеме оральных контрацептивов) было отмечено существенное уменьшение симптомов первого при непрерывном использовании. При наличии дисменореи как основной жалобы именно пролонгированный режим приема является вариантом выбора [21].

Заключение

Длительный прием КОК, в состав которых входит диеногест, в течение 3–6 мес без перерыва значительно снижает выраженность тазовой боли и способствует повышению качества жизни пациенток; высокоэффективен в качестве противорецидивной терапии после оперативного лечения наружного генитального эндометриоза [22]. Метаболическая нейтральность диеногеста позволяет избежать потенциальных побочных эффектов, связанных с расстройством углеводного и жирового обмена. Антиандрогенная активность прогестина оказывается полезной у пациенток, имеющих андрогензависимые проблемы с кожей. Таким образом, для КОК, содержащих диеногест, характерен широкий спектр позитивных эффектов, что наряду с высокой активностью в отношении эндометриоза позволяет рекомен-

довать их в качестве средства первого выбора среди КОК для использования в пролонгированном режиме.

С позиций выбора метода предохранения от беременности женщины иметь или не иметь ежемесячные кровотечения отмены рассматривается как основной критерий выбора стандартного или пролонгированного режима. С позиции терапевтического назначения КОК необходимо учитывать более высокий терапевтический потенциал пролонгированных схем и рекомендовать их применение.

Литература/References

1. Thomas S, Ellertson C et al. Nuisance or natural and healthy: should monthly menstruation be optional for women? *Lancet* 2000; 355: 922–4.
2. Andrist L, Raquel D et al. Women's and providers' attitudes towards menstrual suppression with extended use of oral contraceptives. *Contraception* 2004; 70: 359–63.
3. Milan R, Henzl, Polan MI. Avoiding Menstruation. *J Reprod Med* 2003; 49 (3): 162–74.
4. World Health Organization Multinational comparative clinical evaluation of two long-acting injectable contraceptive steroids. Norethindrone enanthate and medroxyprogesterone acetate. Final Report. *Contraception* 1983; 28: 1–20.
5. World Health Organization Task Force on long-acting systemic agents for fertility regulation: multicenter phase III comparative clinical trial of depot-MPA given three months at doses of 100 mg or 150 mg. *Contraception efficacy and side effects. Contraception* 1986; 34: 223–35.
6. Loudon NB, Fozzwell M, Potta DM et al. Acceptability of an oral contraceptive that reduces the frequency of menstruation. The tri-cycle regimen. *BMJ* 1997; 2: 487–90.
7. Miller L, Notter KM. Menstrual reduction with extended use of combination oral contraceptive pills: randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 771–8.
8. Kwicien M, Edelman A, Nicols AMD et al. Bleeding patterns and patient acceptability of standard or continuous dosing regimens of low-dose oral contraceptive. A randomized trial. *Contraception* 2003; 67: 9–13.
9. De Voogd WS. Postponement of withdrawal bleeding with a monophasic oral contraceptive containing desogestrel and ethinyl-estradiol. *Contraception* 1991; 44: 107–12.
10. Strassman BI. The evolution of endometrial cycles and menstruation. *Q Rev Biol* 1996; 71: 181–220.
11. Sulak PJ, Kuehl TJ, Ortiz M. Acceptance of altering the standard 21-day/7-day oral contraceptive regimen to delay menses and reduce hormone withdrawal symptoms. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 1142–49.
12. Sulak P, Cressman B, Waldorp E et al. Extending the duration of active oral contraceptive pills to manage hormone withdrawal symptoms. *Ob Gyn* 1997; 89: 181–220.
13. Viricelli P, de Giorgio O et al. Cyproterone acetate versus a continuous oral monophasic contraceptives in the treatment of recurrent pelvic pain after conservative surgery for symptomatic endometriosis. *Fertil Steril* 2002; 77: 52061.
14. Baird DT, Glasier AF. Hormonal contraception. *N Eng J Med* 1993; 328: 1543–49.
15. Гинекология: национальное руководство. Под ред. В.И.Кулакова, И.Б.Манухина, Г.М.Савельевой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. / *Ginekologia: natsional'noe rukovodstvo*. Pod red. V.I.Kulakova, I.B.Manukhina, G.M.Savel'evoi. M.: GEOTAR-Media, 2007. [in Russian]
16. Манухин И.Б., Тумилович Л.Г., Теворкян М.А. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. / *Manukhin IB, Tumilovich LG, Gevorkian MA. Klinicheskie lektsii po ginekologicheskoi endokrinologii*. M.: GEOTAR-Media, 2006. [in Russian]
17. Moore J, Kennedy S, Prentice A. Modern combined oral contraceptives for pain associated with endometriosis (Cochrane Review). In the *Cochrane Library*; Oxford, Issue 1. Oxford: Update Software, 2003.
18. Прилепская В.Н. и др. Руководство по контрацепции. М.: МЕДпресс-информ, 2006. / *Prilepskaia V.N. i dr. Rukovodstvo po kontratsiepsii*. M.: MEDpress-inform, 2006. [in Russian]
19. Ludicke F, Johannison E et al. Effect of oral combined contraceptive containing 3 mg of drospirenone and 30 microgr of ethinyl estradiol on the human endometrium. *Fertil Steril* 2001; 76: 102–7.
20. Anderson FD, Hait H, Hsiu J et al. Endometrial microstructure after long-term use of an extended-cycle oral contraceptive regimen. *Contraception* 2005; 71: 55–9.
21. Кулаков В.И., Серов В.Н., Жаров Е.В. Гормональная контрацепция и здоровье женщины. М.: ORGYN, 2006. / *Kulakov VI, Serov VN, Zharov EV. Gormonal'naiia kontratsiepsia i zdorov'e zhen'schbiny*. M.: ORGYN, 2006. [in Russian]
22. Теворкян М.А., Манухин И.Б., Григорова Л.В., Горбунова Е. Профилактика рецидива наружного генитального эндометриоза. *Гинекология*. 2008; 10 (4): 49–51. / *Gevorkian MA, Manukhin IB, Grigorova LV, Gorbunova E. Profilaktika reitsidiva naruzhnogo genital'nogo endometrioz*. *Gynekology*. 2008; 10 (4): 49–51. [in Russian]

Сведения об авторах

Коренная Вера Вячеславовна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ГБОУ ДПО РМАПО. E-mail: drkorennyaya@mail.ru

Кайибханова Ксения Николаевна – аспирант каф. акушерства и гинекологии ГБОУ ДПО РМАПО. E-mail: ksepushek@mail.ru

Любимова Елена Анатольевна – врач акушер-гинеколог Швейцарской университетской клиники.

Агишева Валерия Владиславовна – врач акушер-гинеколог Швейцарской университетской клиники.